第 37 章

Endocrine Drugs

Hypothalamic and Pituitary Hormones

Endocrine system

一、內分泌系統

是一些分泌特定化學物質 (hormones) 直接進到血流中之不同腺體。這些分泌出來的激素經由血液運送到器官或細胞來調節器官或細胞的活性。

Endocrine system

二、激素可以分成兩種化學結構　(chemical structure)

1. Peptides and amino acid derivatives (Insulin)
2. Cholesterol-based steroid compounds (Estrogen)

三、以藥理治療內分泌機能障礙或疾病有三種方式

1. 替代 (replacement) 或補充 (supplementation) 天然激素 (natural hormone)
2. 使用 hormone 得到一種 specific response(As diagnostic tools)
3. 使用藥物來調節 specific hormone 之濃度或作用 (As antagonist for diseases)

四、人體內的兩大調節系統：

- 神經系統
- 內分泌系統

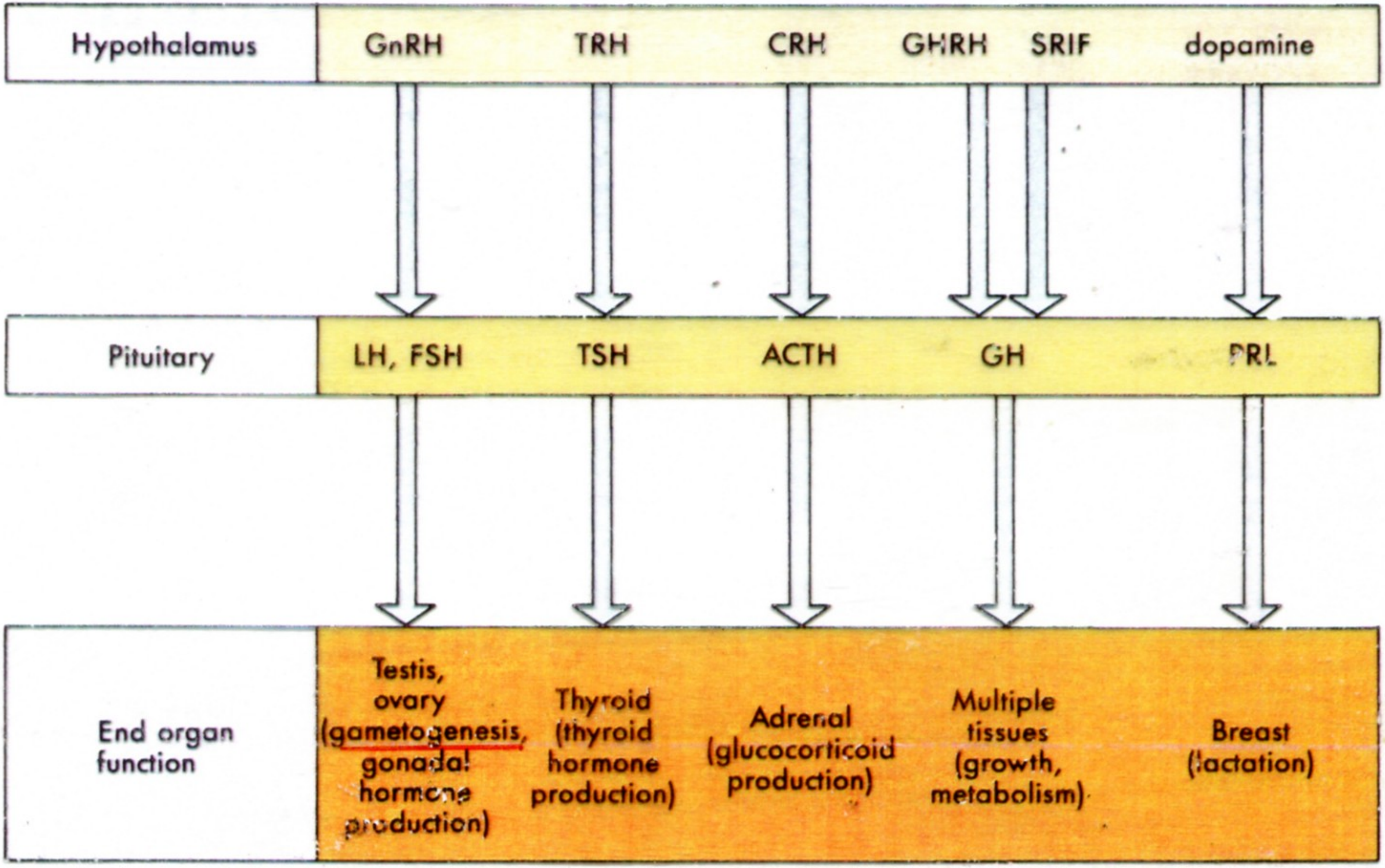
兩者均維持身體內環境之衡定 (Homeostasia)

五、內分泌種類 : Hypothalamic hormone

- GnRH ： Gonadotropin-releasing hrmone ；
- TRH ： thyrotropin-releasing hrmone ；
- CRH ： corticotropin-releasing hrmone ；
- GHRH ： growth hormone-releasing hrmone ；
- SRIF ： somatotropin release-inhibiting factor (somatostatin sst)
- Dopamine

五、內分泌種類 : Anterior Pituitary hormone

- FSH ： follicle-stimulating hormone
- LH ： luteinizing hormone
- TSH ： thyroid-stimulating hormone
- ACTH ： adrenocorticotropic hormone
- GH ： growth hormone (somatotropin)
- PRL ： prolactin


Hypothalamus
GnRH
TRH
CRH
GHRH
SRIF
dopamine
Pituitary
LH, FSH
TSH
ACTH
GH
PRL
End organ function
Testis, ovary (gametogenesis, gonadal hormone production)
Thyroid (thyroid hormone production)
Adrenal (glucocorticoid production)
Multiple tissues (growth, metabolism)
Breast (lactation)

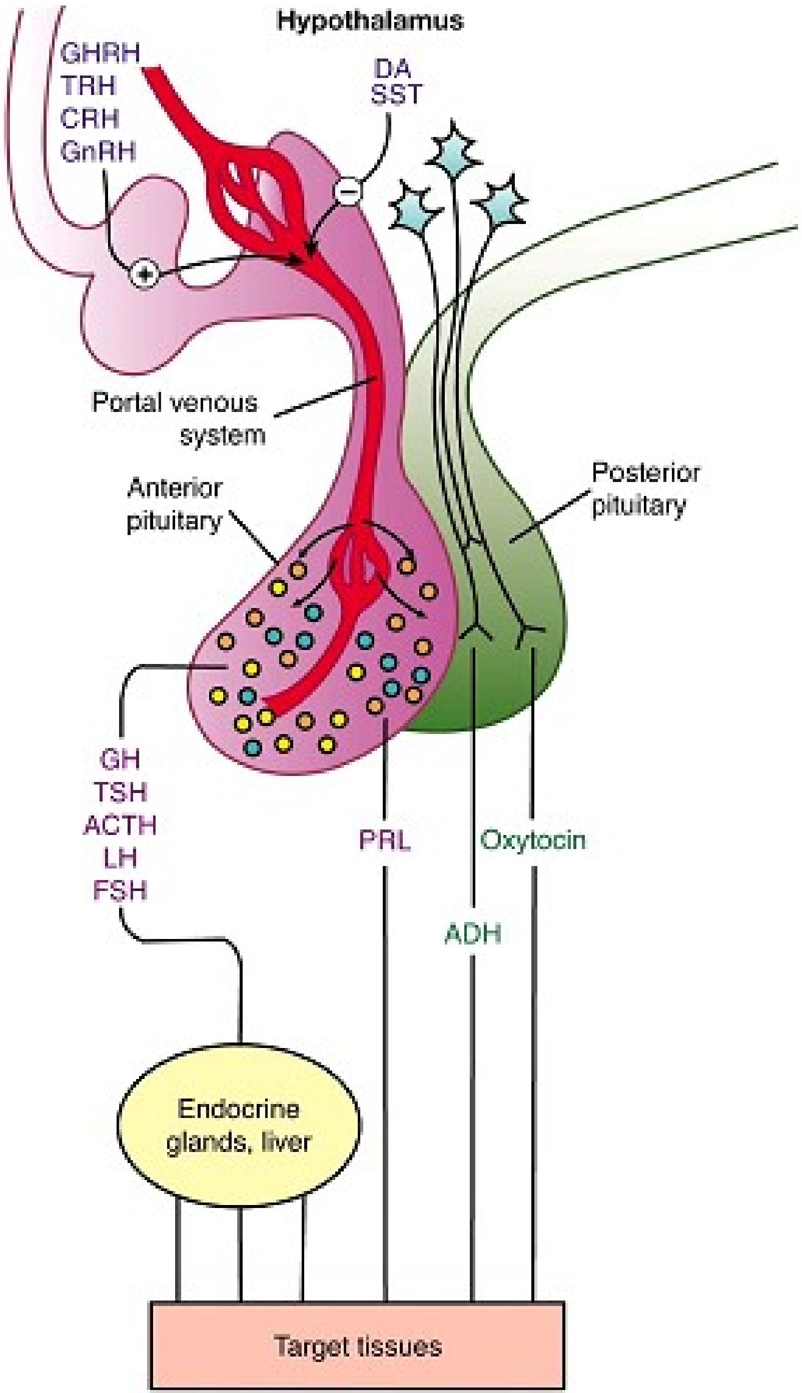
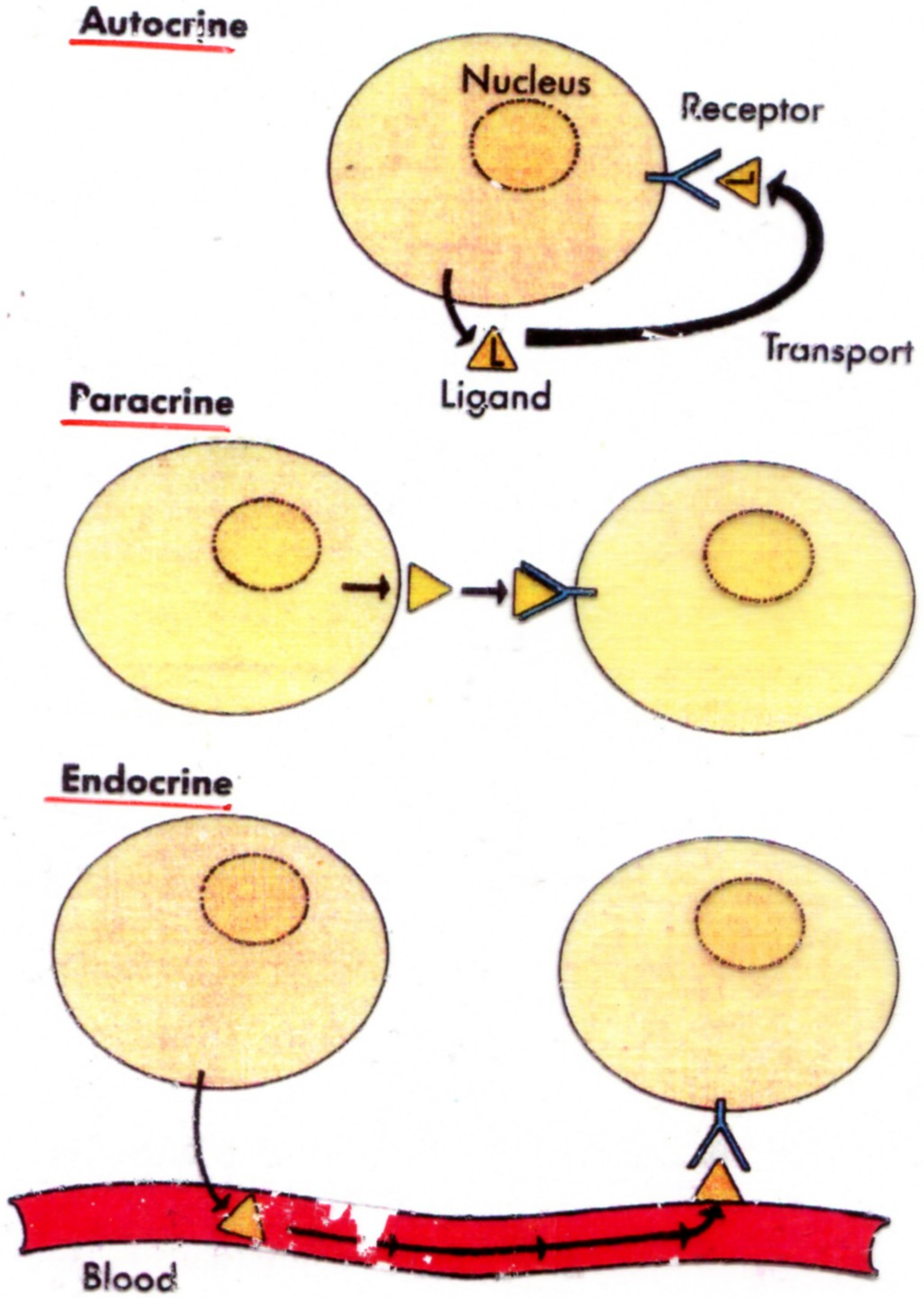


FIGURE 37–1 The hypothalamic-pituitary endocrine system. Except for prolactin, hormones released from the anterior pituitary stimulate the production of hormones by a peripheral endocrine gland or the liver. Prolactin and the hormones released from the posterior pituitary (vasopressin and oxytocin) act directly on target tissues. Hypothalamic factors regulate the release of anterior pituitary hormones. ACTH, adrenocorticotropin; ADH, antidiuretic hormone [vasopressin]; CRH, corticotropin-releasing hormone; DA, dopamine; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; SST, somatostatin; TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

六、內分泌細胞刺激的三種型態

- Endocrine ：由傳統內分泌腺體分泌經由血液攜帶至另一個細胞的方式。如 : 一般的 hormone(Insuline)
- Paracrine ：由一細胞分泌，並經由細胞間液到達鄰近細胞或組織的方式。如： neurotransmitters(Ach.DA)
- Autocrine ：由一細胞分泌，並經由 ligand 攜帶作用於同一細胞的方式。如： autoreceptor(Interleukin-2.T cell 分泌 IL-2 ，又使 T cell 自己複製)


Autocrine
Nucleus
Receptor
L
L
Transport
Ligand
Paracrine
Endocrine
Blood

Anterior pituitary Hormones and Their Hypothalamic Regulators

- 下視丘 (Hypothalamus) 及腦下垂體 (Pituitary gland) 之神經及內分泌系統控制了代謝、生長及某些生殖。
- Pituitary gland 腦下垂體位在下視丘之下，分為三部分：
  1. **Anterior lobe 前葉 -adenohypophysis(腺性腦下垂體)**
     - Hypothalamic-hypophysial portal venous system
       下視丘分泌之 hormone
       →會經由此一下視丘 - 腦下腺門脈系統運送至腦下垂體前葉
       →作用在特定之 receptor 上
       →刺激或抑制腦下垂體前葉激素之分泌
     - Feedback mechanism (具迴饋控制)

2. **Intermediate lobe 間葉**
   - 含 melanocyte-stimulating properties(黑色素細胞刺激荷爾蒙)

3. **Posterior lobe 後葉 -neurohypophysis(神經性腦下垂體)**
   - 由細胞體位於下視丘之神經所分泌

     →再經由腦下垂體神經蒂 (stalk of pituitary) 內之 neurosecreretory fiber 運送至垂體後葉

     →再釋放出來。

TABLE 37–1 Links between hypothalamic, anterior pituitary, and target organ hormone or mediator.[1]

Anterior Pituitary Hormone	Hypothalamic Hormone	Target Organ	Primary Target Organ Hormone or Mediator
Growth hormone (GH, somatotropin)	Growth hormone-releasing hormone (GHRH) (+) Somatostatin (–)	Liver, muscle, bone, kidney, and others	Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH) (+)	Thyroid	Thyroxine, triiodothyronine
Adrenocorticotropin (ACTH)	Corticotropin-releasing hormone (CRH) (+)	Adrenal cortex	Glucocorticoids, mineralocorticoids, androgens
Follicle-stimulating hormone (FSH) Luteinizing hormone (LH)	Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) (+)[2]	Gonads	Estrogen, progesterone, testosterone
Prolactin (PRL)	Dopamine (–)	Breast	—

[1]All of these hormones act through G protein-coupled receptors except growth hormone and prolactin, which act through JAK/STAT receptors.

[2]Endogenous GnRH, which is released in pulses, stimulates LH and FSH release. When administered continuously as a drug, GnRH and its analogs inhibit LH and FSH release.

(+), stimulant; (–), inhibitor.

I. HYPOTHALAMIC REGULATORY HORMONES

壹. Growth Hormone-Releasing Hormoe(GHRH ； Sermorelin)

- **Chemistry & Pharmacokinetics ：**
  - **Structure ：**

    A． 由分離及合成而得兩種 peptide 。

    *GHRH40 (40 amino acid)

    *GHRH44 (44 amino acid)

    B． 由 44 個 amino acid 形成，但只需其中前 29 個 amino acid 即具活性。

    *GHRH29 (first 29 amino acid → active reside)

  - **Absorption, Metabolism,and Excretion ：**

    A. Potency ：

    iv ： sc ： intranasally(黏膜)=300 ： 10 ： 1

    B. iv ： $t_{1/2}$=7 min

- **Pharmacodynamics ：**

  →刺激腦下垂體前葉產生 Growth hormone(GH)

  →GHRH 長期使用不會使 receptor 產生 down-regulation(receptor 數目減低)

- **Clinical Pharmacology ：**
  - **Diagnostic ：**

    GHRH 用來診斷病人是否為自發性 GH 缺乏者；及使用於小孩 GH 缺乏者。

    Ａ. 診斷用　1~2 μg/kg I.V.

    Ｂ. 治療用　2~5 μg/kg S.C./ 3-12 hrs
  - **Experimental Therapeutic Uses ：**
    - GHRH40 及　GHRH44 能有效、快速提升正常人，或身體短小 (尤其是自發性生長激素缺乏者　idiopathic GH deficiency) 之 GH 。
      - 劑量　1~2 μg/kg I.V.

        幾分鐘內快速提升 GH ，於 1 hr 達到最高濃度。
    - 由鼻內給藥 (intranasal)GHRH ，亦會刺激 GH 之 release 。
    - Somatostatin(即 GH-inhibiting Hormone) 非競爭性抑制由 GHRH 所分泌之 GH 。

- **Toxicity ：**

  GHRH acute 給藥無副作用，只有短暫性 flushing 及 sting 螫在注射部位。

二. Somatostatin (Growth Hormone-Inhibiting Hormone, Somatotropin Release-Inhibiting Hormone ； SRIH)

1. 為 tetra-decapeptide(14 amino acid) ，從下視丘及其他中樞神經系統分離所得到；現可從合成 Sequence 得到。
2. 可抑制 GH 之釋放。

   →故可用於治療肢端肥大症 (acromegaly) ，

   但因其缺乏專一性及作用時間短，故無臨床使用價值。

治療肢端肥大症的藥物

壹. Somatostatin analog: Octreotide 抑制 GH 分泌

貳. Dopamine agonist: Bromocriptine 對 D_2 receptor 更具選擇性，抑制體內 GH 及泌乳素分泌。

參. GH receptor antagonist:Pegvisomant 阻斷 GH 與受體結合，達到抑制 GH 的活性，進而減少 Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 產生。

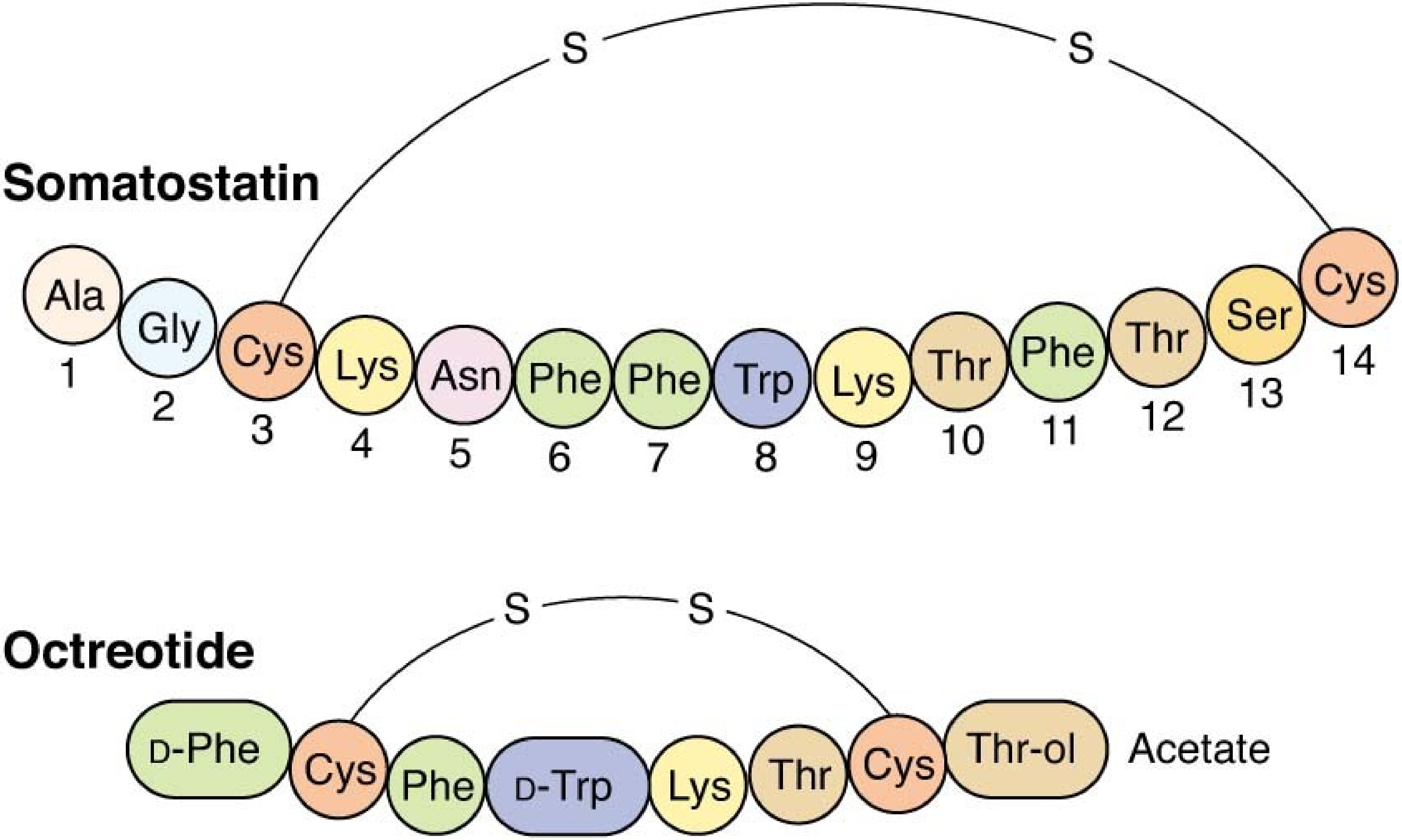


FIGURE 37–2 **Above:** Amino acid sequence of somatostatin. **Below:** Sequence of the synthetic analog, octreotide.

3.　可降低循環中 insulin level　。

Glucagon 升糖素

(-)↑ ↓(+)

Somatostatin ----(-) → GH →Insulin↓

(-) ↓

* Somatostatin 也抑制　gastrin　。

* 用於治療幼年型 DM

∵ Somatostatin 可抑制 Glucagon(升糖素) 分泌

∴ 可減緩血糖上升

但不能用於成年型 (因 Somatostatin 也可抑制 Insulin)

4．外給 Somatostatin ，很快被消除

其在循環中 $t_{1/2}$ 為 1~3 分 (腎對其代謝及排泄扮演重要角色)

- Prosomatostatin
  - 為 28-amino-acid peptide
  - 從腸及下視丘分離得到
  - 係 Somatostatin 之 precursor
  - 抑制 Insulin 分泌比 Somatostatin 強 10 倍

    抑制 Glucagon 分泌比 Somatostatin 只強 2 倍。

- Octapeptide (SMS 201-995 ； octreotide)：

 1．為 Somatostatin analogue (8 amino acid)

 ① 可使用於臨床 (50~100 μg S.C. 每 12hr 給藥一次)

 - 抑制一些功能亢進之分泌性腫瘤之激素分泌；
 - 如：分泌 GH 之腺瘤 (GH-secreting adenomas)
 - GH-inhibiting hormone, 可用於 excess GH production 而引起之 acromegaly(肢端肥大症)
 - 肢端肥大症主訴腰酸背痛， GH↑

② 減輕下列疾病之症狀：

- acrogaly(肢端肥大症)
- Carcinoid Syndrome(類癌症候群)
- gastrinomas(胃泌素腫瘤)
- glucagonomas(腸泌素腫瘤)
- nesidioblastosis(胰島母細胞增殖)
- watery diarrhea(腹瀉),hypokalemia(低鉀)and
- achlorhydria(胃內鹽酸缺乏)(WDHA)syndrome
- 食道靜脈瘤之出血

2．口服： SMS 201-995 24mg/day

- 對於肢端肥大症人，可減少 GH level↓ 。

3. $t_{1/2}$ 為 80~90 分 (Somatostatin 為 1-3 分)

- 作用持續 6~8 小時。

∴一天注射 2 針，足夠量治療 Endocrine Tumors 。

4．副作用：腹部痙攣，胃腸氣脹 (flatulence) ，
腹瀉，心跳減少。

參. Thyrotropin-Releasing Hormone (Protirelin ；TRH)

- **Chemistry & Pharmacokinetics ：**
  - tripeptide hormone

    (pyro)Glu-His-Pro-NH_2
  - TRH 通常 I.V. $t_{1/2}$ 4~5 分
  - TRH(健康人) 注射後 20~30 分 (I.V.) ，血中 thyrotropin 達到最高點。

- Pharmacodynamics ：
  1. TRH 分泌後進入門靜脈系統 (Portal venous system)

     →刺激腦下垂體 membrane receptor

     →G protein 活化

     →產生 Thyrotropin (TSH)

     →再刺激甲狀腺

     →產生 Thyroxine (T_4)

2. Feedback control

TRH ⟶ TSH

↑ (-) ↑ (+)

T4↑ T4↓

3. (1)TRH ⟶ Thyrotropin↑

↑ block

Thyroxin

Corticosteroids

Somatostatin

4. (2)TRH ⟶ Prolactin↑

↑ 無法 block

Thyroxin

4. TRH 亦為一種 CNS 之 neurotransmitter

5. Hyperthyroidism ：

∵血中 T_4 高↑

∴使 TRH 對 Thyrotropin 之反應較鈍 (blunt)

[Note] ：原發性 (甲狀腺)

繼發性 (腦下垂體)

三發性 (下視丘)

6. Hypothyroidism ：

① Primary Hypothyroidism

∴TRH 對 Thyrotropin level 開始增↑

使腦下垂體釋出大量 Thyrotropin(TSH)↑

② Secondary(Prituitary)Hypothyroidism

當給 TRH ，血中 Thyrotropin level 不上升。

③ Tertiary (Hypothalamic) Hypothyroidism

當給 TRH ，血中 Thyrotropin(TSH) 上升一些。

- **Clinical Pharmacology ：**

TRH 可用來診斷： Hyperthyroid 及 Hypothyroid

下視丘

↓

腦下垂體 (TSH)

↓

甲狀腺

[Note] ： TRH ： (1) 刺激腦下垂體釋放 thyrotropin 。

(2) 增加 prolactin 產生↑。

(3) 對 GH ， ACTH 的釋放無影響。

- **Dosage ：**

成人： 500μg ； 兒童： 7μg

四 .Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)

– Chemistry & Pharmacokinetics ：
  - Structure ：為 41-amino acid peptide
  - Absorption, Metabolism,and Excretion ：
  - iv ： t1/2 為 9 min

– Pharmacodynamics ：

→可刺激腦下垂體釋放 ACTH 、 β-endorphin

→伴隨有 cAMP generation 之現象

→CRH ————→ACTH 、 β-endorphin

↑inhibit

dexamethasone

Cholesterol

↓ ACTH

17α-hvdroxylase

Pregnenolone → 17-Hydroxypregnenolone → Dehydroepi-Androsterone

↓ 17α-hydroxylase

Progesterone → 17-Hydroxyprogesterone

Pregnenolone → Progesterone: ↓ 17α-hydroxylase

17-Hydroxypregnenolone → 17-Hydroxyprogesterone: ↓

Progesterone → (DOC)-11-Deoxycorticosterone: ↓ 21-βhydroxylase

17-Hydroxyprogesterone → 11β-Deoxycortisol (compound S): ↓ 21-βhydroxylase

(DOC)-11-Deoxycorticosterone → Corticosterone: ↓ 11-βhydroxylase

11β-Deoxycortisol (compound S) → Cortisol (compound F): ↓ 11-βhydroxylase

Corticosterone ↓ Aldosterone

Dehydroepi-Androsterone ↓ Androstenedione ↓ Testosteronee

Estrone ↑ 代謝 Esterone

Estrone ↓ Estriol ↓ Estradiol

Testosteronee ↓ 5α-redutase → Dihydrotestosterone ⇓ Androgen receptor

(steroid) (–) Finasteride (proscar)

(–) Flutamide

nonsteroid

blockade receptor.

Mineralocorticoid Pathway

Glucocorticoid Pathway

四 .Corticotropin-Releasing Hormone(CRH)

- Clinical Pharmacology ：
  1. CRH 可用來診斷：
     - Cushing Disease
     - Ectopic ACTH Secretion
  - CRH 可增加 ACTH 及 Cortisol 分泌於 Cushing Disease 。
  - CRH 不影響 Ectopic ACTH Syndrome 。
     - 如：肺癌→ ACTH↑(ectopic tumor 肺， ACTH↑)

2. CRH 亦可用來區別：
   - Depression(由於 Hypocortisolism)
   - Cushing Disease
- CRH 對 depression 之 ACTH 、 Cortisol 不變
- CRH 可增加 Cushing 之 ACTH↑ ， Cortisol↑

- Dosage ：
  - CRH 溶於水中 (不能溶於 saline)
  - 診斷時使用 1 μg/kg 。

- Toxicity ：
  - flushing 、呼吸困難
  - Cushing 腦下垂體增生 Cortisol↑， ACTH↑

    外給 Dexamethasone 2 ng

    →正常人 < 5 μg/100ml (血中)

    Cushing > 10 μg/100ml (血中)
- [Cushing Syndrome]
  - Elevated level of cortisol.
  - Caused include ：
    - Pituitary-based hypercortisolism (cushing disease)
    - Adrenal neoplasm
    - Ectopic production of ACTH

五 .Gonadotropin-Releasing Hormone

(GnRH ； Luteinizing Hormoe-Releasing Hormone[LHRH] ； Gonadorelin Hydrochloride) 性腺刺激激素分泌激素

→從下視丘之弓狀核 arcuate nucleus 所分泌，促使腦下垂體釋放 gonadotropins(FSH,LH)。

- Three pituitary cell types ：
  - FSH-, LH-, FSH/LH-gonadotrophs

- Chemistry & Pharmacokinetics ：
  - Structure ：

  →GnRH 是 Decapeptide
  - 5-O-Pro-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH2
- Absorption, Metabolism,and Excretion ：
  - 可以合成，I.V.、 S.C.、 I.M.、 nasal spray
  - iv. t1/2 = 4 mins
  - sc. t1/2 = 3 hrs
  - Degradation ： in hypothalamus and pituitary

- Pharmacodynamics ：
  - 可刺激 FSH(濾泡刺激素)、 LH(黃體促進激素) 分泌

  FSH ：
    - 女性→刺激卵巢濾泡形成。
    - 男性→刺激精子形成。

  LH ：
    - 女性→刺激排卵及濾泡之黃體化。
    - 男性→睪丸素分泌。

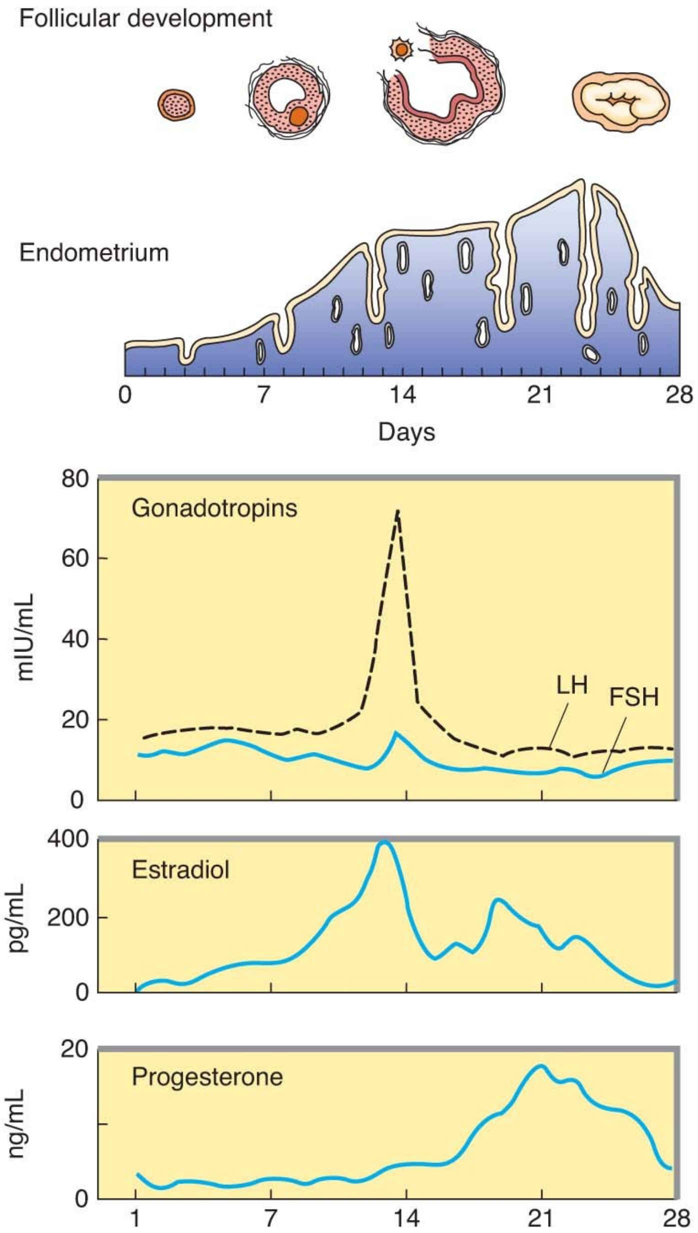


FIGURE 40–1 The menstrual cycle, showing plasma levels of pituitary and ovarian hormones and histologic changes.

- gonadotropin 主要之分泌調節物為
  - inhibin
    →由卵巢 granulosa(顆粒層) 及睪丸 sertoli cell (sertoli 氏細胞) 所分泌之一種 peptide
  - opioid peptides

– Clinical Pharmacology ：

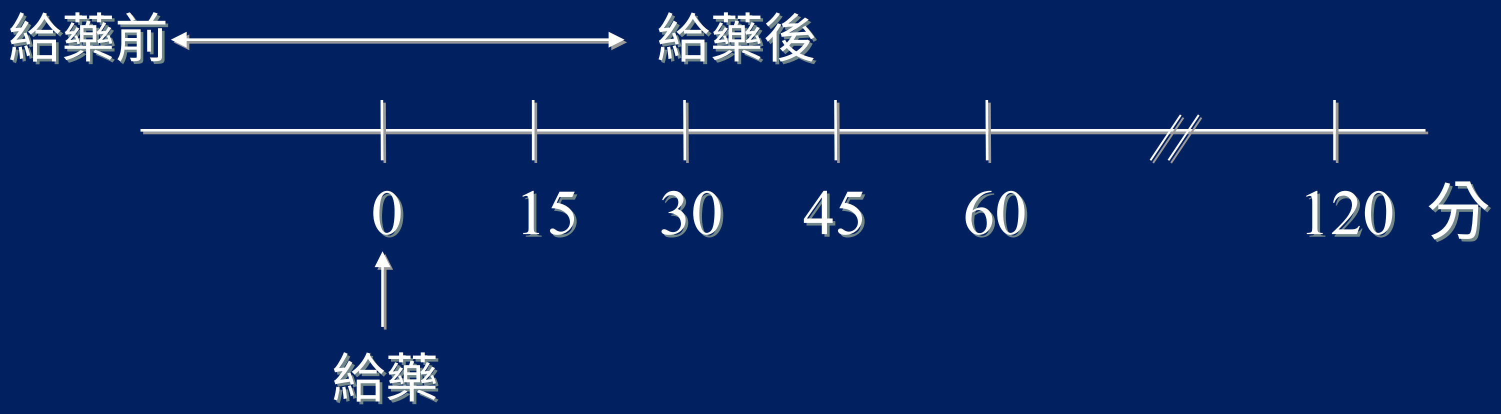
- Diagnostic Uses ：
- 用來區別青春期遲慢，由於

(1) Cortitutional Delay(發育延慢)

or (2) Hypogonadotropic hypogonadism

(低性腺刺激素性腺功能降低症)

- 給 GnRH 100μg,I.V.



如：(a) LH 能達 peak 15.6 mIU/ml 以上 (即為正常)

且青春期快要來臨，否則

(b) 即為腦下垂體 or 下視丘疾病所引起

- Therapeutic Uses ：
  - Stimulation ：(代償療法)

  →刺激腦下垂體功能

  →用於治療：

  hypogonadotropiic hypogonadism

  (低性腺刺激素性腺功能降低症)

  delayed puberty(青春期遲緩)

  cryptochidism(隱睪症)

- Therapeutic Uses ：
  - Suppression ：
    - 長期使用 GnRH 或其長效類似物會使腦下垂體 GnRH 之 receptor 產生 down-regulation ，而產生功能性之睪丸或卵巢切除症狀。即受體數目降低， LH 分泌↓。
  - GnRH analogue agonists ：
  - ex ： nafarelin, buserelin, goserelin, Leuprolide

- 會產生如下之副作用：
  - 女人：
    - 藥物性卵巢切除 (卵巢機能退化)
    - 婦女多毛症 (hirsutism)
    - 子宮肌瘤 (uterine leiomyoma)
    - 月經障礙
  - 男人：
    - 攝護腺腫大 (prostatic hypertrophy)
  - 小孩：
    - 早熟 (precocious puberty)
- 故可用於避孕 (實驗中)

- Dosage ：

1. GnRH analogue ：
   - Leuprolide

→治療 Prostate cancer ：（前列腺癌）

- 1 mg/day SC.(Lupron)
- 7.5 mg/month IM.(Lupron Depot)

→治療 Endometriosis（子宮內膜異位）的不正常疼痛

- 3.75 mg/month IM.(Lupron Depot)

- Nafareline

→1-2 sprays/bid intranasally (200µg/spray)

2. Goserelin

→3.6 mg/28 day SC.

3. Histrelin

→10 μg/kg/day SC.

4. Gonadorelin

→IV.5μg every 90 mins for 14-21 days

※GnRH Rreceptor antagonist

- 對於 LH 分泌有強而立即的抑制作用，防止卵巢過度刺激
- Ganirelix, Cetrorelix (防止卵巢過度刺激)
- Abarelix, Degrelix (prostate cancer)

註：

- Leuprolide 是 GnRH antagonist ，間歇給藥，LH、 FSH↑ ，但長期給藥 LH、 FSH↓(要一星期)
- Ganirelix 使 LH、 FSH↓ 作用較快

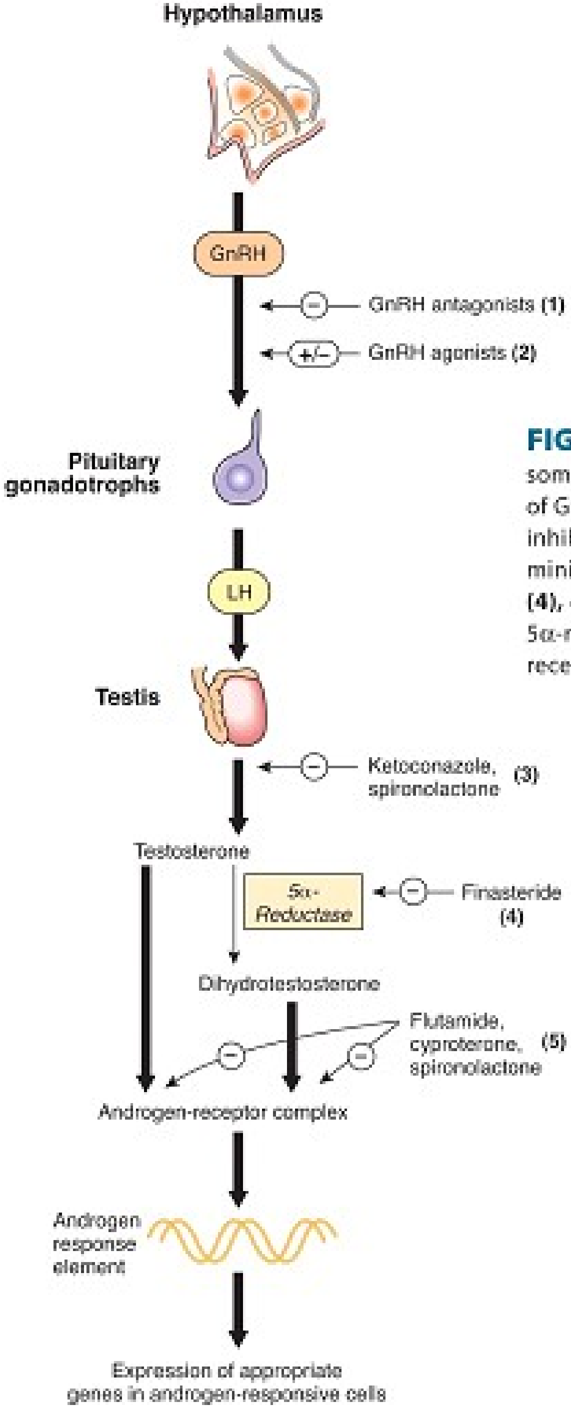


FIGURE 40–6 Control of androgen secretion and activity and some sites of action of antiandrogens: **(1)**, competitive inhibition of GnRH receptors; **(2)**, stimulation (+, pulsatile administration) or inhibition via desensitization of GnRH receptors (−, continuous administration); **(3)**, decreased synthesis of testosterone in the testis; **(4)**, decreased synthesis of dihydrotestosterone by inhibition of 5α-reductase; **(5)**, competition for binding to cytosol androgen receptors.

六 .Prolactin-Releasing Hormone

七 .Prolactin-Inhibiting Hormone

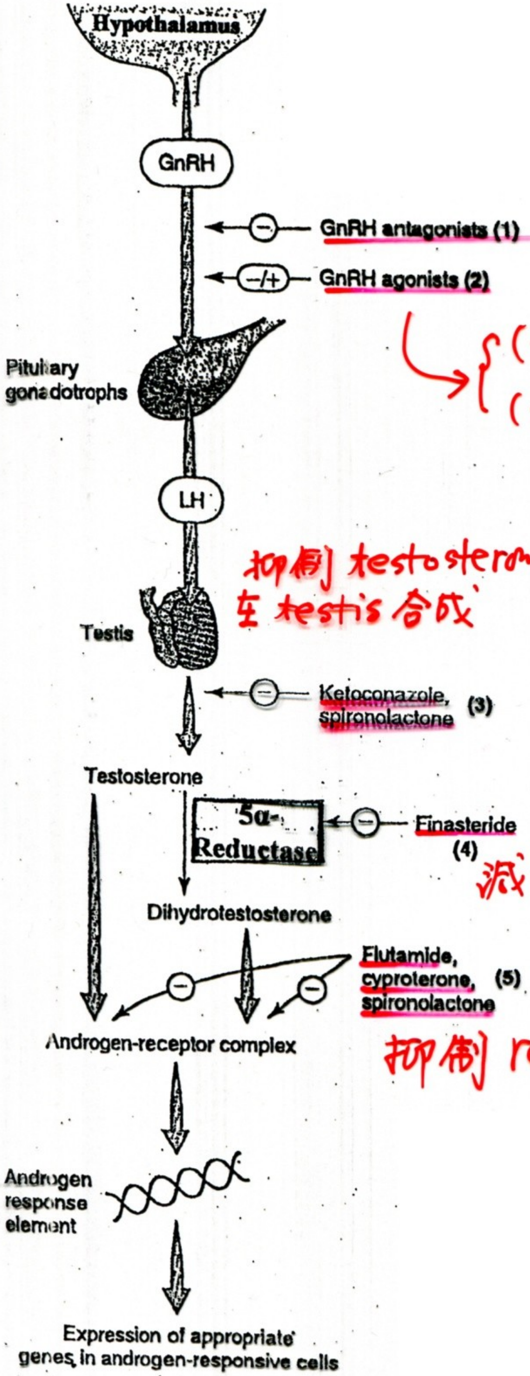
- Dopamine(DA) 生理性抑制泌乳素之分泌，但對 hyperprolactinemia 無效。
- DA 經由直接刺激腦下垂體前葉分泌泌乳素之 lactotropes 細胞之 DA receptor 而抑制 prolactin 之釋放。
- Bromocriptin(DA agonist) 可抑制 prolactin 分泌，口服後 28% 被吸收， $t_{1/2}$ 6 hr. 但代謝半衰期 50 hr.
- 下視丘分泌 dopamine 減少時， prolactin 分泌會增加

註： Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大 BPH)

- 外科
  - 由尿道電切除 TURP
  - 由尿道雷射切除 TULIP
  - Hyperthermia(42~47°C)
- pharmacological
  - α-adrenergic blockade (prazosin)
  - (relax 膀胱括約肌)

Benign Prostatic Hypertrophy (良性攝護腺腫大 BPH)

- Hormonal manipulation
  - Estrogen (抑制 androgen)
  - GnRH analouge (Zoladex， Leuprolide) 長期給藥
    抑制 :(LH- 作用在→ Ledig cell 生成→ Testosterone↓)
  - Antiandrogen
    - Finasteride (MK-906, Proscar): 5α-reductase inhibitor
    - Flutamide:
      - non-steroid antiandrogen
      - (Blockade of testosterone to the receptor)



GnRH antagonists (1)：目前仍在開發中

GnRH agonists (2)：**goserelin, nafraelin, buserelin, leuprolide acetate**

(+) 間歇性投藥：興奮作用

(−) 持續性投藥：使 GnRH receptor 去敏感作用而產生抑制作用

抑制 testosterne 在 testis 合成

減少 dihydrotestosterne 合成

抑制 receptor binding

Benign Prostatic Hypertrophy
(良性攝護腺腫大 BPH)

- 5α-reductase type I ：
  - 大多存在於皮膚 (包括頭皮) 的皮脂腺及肝臟。 DHT 三分之一由 Type I 轉換。
- 5α-reductase type II ：
  - 主要發現於攝護腺、精囊、副睪。 DHT 三分之二由 Type II 轉換。

Benign Prostatic Hypertrophy
(良性攝護腺腫大 BPH)

1. 正常的攝護腺在胎兒時期就開始出現生理性的增大，隨著年紀的增加攝護腺的體積也不斷變大。
2. 攝護腺組織中的間質細胞含有 TypeII 的 5α-reductase 將 testosterone→ 代謝為 dihydrotestosterone (DHT)
3. 此 DHT 以 autocrine 或 paracrine 影響鄰近腺體的上皮細胞→促進細胞增生 (是攝護腺變化最主要的因子)

Benign Prostatic Hypertrophy
(良性攝護腺腫大 BPH)

4. Finasteride (Proscar) 是治療攝護腺肥大，有些掉頭髮的病人服用此藥一段時間後重新生出頭髮。
5. DHT 是造成血管收縮、毛囊壞死、毛髮停止生長最主要的原因。
6. DHT 是負責前列腺體最初發育及之後增大的因子，增大因 testosterone → DHT (BPH)

Benign Prostatic Hypertrophy
(良性攝護腺腫大 BPH)

7. FDA2011 年公告：男性服用 Finasteride (Proscar) 可能增加侵犯性前列腺癌快速生長及擴散的風險。
8. Flutamide (Eulexin) ：

   前列腺癌通常需要 androgen 來促進生長，

   ∴單用 Flutamide (non-steroid antiandrogen)

   或去勢療法 cyproterone (antiandrogen)

   或併用 GnRH agonist (Leuprolide)

Benign Prostatic Hypertrophy
(良性攝護腺腫大 BPH)

9. Tamsulosin (Flomax) ：
   - competitive α_{1A} antagonist
   - $t_{1/2}$ 9-15 hrs.
   - higher affinity for α_{1A} receptor.
   - relax prostate smooth muscle more than vascular smooth muscle

II. Anterior Pituitary Hormones
(垂體前葉)

一、Growth Hormone (Somatotropin,GH)

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - Structure:
    - 191 amino acid peptide (with 2 sulfhydryl bridges)
    - 合成
      - Somatotropin (191 amino acid)
      - Somatrem

        (192 amino acid = 191 amino acid + methionine)
  - Absorption,Metabolism,and Excretion:
    - 循環中內生性 GH t1/2=20~25 分
    - Human GH I.M. peak level 2-4 hr, 可維持 36 小時

- Pharmacodynamics:
  - Direct (Metabolic) Effect
    - 給藥最初作用有 insulin-like effect
      - 即增加組織 uptake 葡萄糖及氨基酸，減少 lipolysis
    - 幾小時以後有末梢 insulin 拮抗作用
      - 即干擾 glucose uptake ，增加 lipolysis

        ∴ GH 使 Insulin↓ ，血糖上升

        ∴ GH 有 anti-insulin effect

        (因糖類及 insulin 可提供成長所需之量)

- Indirect (Anabolic) Effect
  - 刺激 somatomedins(軟骨生成素) 或 insulin-like growth factors(IGFs;IGF-Ⅰ,IGF-Ⅱ) 合成↑。 (in Liver)
  - Somatomedins 可促使 sulfate 進入軟骨 (cartilage) 刺激骨骼生長。
    - Thymidine into DNA & Uridine into RNA 之 incorporation(再合併)↑=> Cell 增生
    - Proline 轉化成 Hydroxyproline↑=> 軟骨合成

- Clinical Pharmacology:

A. Growth Hormone Deficiency

→Criteria 診斷 GH 缺乏症

- 每年生長低於 4 公分
- 對於此二種 GH 之促泌素 (somatrem,somatropin) 血中 GH 無 response

→Dwarfism 侏儒症

- 先天性缺乏 GH
- Hypophysial-pituitary 疾病

<ex> Craniopharyngiomas (顱咽瘤): 會使 hypothalamic growth hormone-releasing factors 缺乏。

- Clinical Pharmacology:

B. Growth Hormone-Responsive States

1. Non-growth hormone-deficient short children

→delay bone age & slow growth rate

→Therapy: short-term GH (↑growth)

2. Turner's Syndrome Girls

→ Turner's Syndrome:

» 為性染色體異常所造成

» 其臨床表徵為女性原發性性線機能不足

» 故患者有明顯之生長遲滯，身材短小，且無法發展正常之第二性徵。

→Therapy:GH(↑growth 速度 ,↑ 身高)

C. Experimental Use:

- **GH 缺乏之成年人**

  Therapy:

  →Short-term GH:(↑ 肌肉，↓脂肪，生理狀況變好)

  →Long-term GH: 研究中

- **Recombinant bovine Growth Hormone (rbGH)**

  →重新組合之牛的 GH

  →使牛之 milk 產量↑

  →但易造成乳腺炎，使抗生素殘留於 milk 與 meat 中

Dosage :

- 從動物上取得之 GH 對人無效
- 從人腦下垂體冷凍萃取得 (1985)
  - 4 IU (Crescormon) ； 10 IU (Asellacrin)
- 生合成 :
  - Somatrem (1985) ； Somatropin (1987)
    - 使用量 0.1 mg/kg (0.2 IU/kg)I.M.
    - 治療 dwarfism 侏儒症
      - 每週三次預期 6 個月長高 2.5 公分；
      - 假如不能達此目標，則應 0.4 IU/kg ，再觀察 6 個月，
      - 若不能生效，應停藥。

- 等大人®
  - 男
    - 黑棗、芡實、黃精、胡桃、茯苓、人參、桂枝、川七
  - 女
    - 紅棗、當歸、白芍、川芎、熟地、黃耆、木瓜、枸杞子、甘草、茯苓、人參、桂枝、川七
- 登大人®
  - 男
    - 西洋參、杜仲、芡實、山藥、三七、牡蠣殼、薏苡仁、乾薑、小茴香、菊花、玉竹、柳橙萃取物
  - 女
    - 西洋參、杜仲、山藥、玉竹、三七、乾薑、九層塔、桔梗、紅花、當歸、小金英、蘋果萃取物

- Toxicity & Contraindications:
  - 毒性 :
    - 1985 年報告 3 個接受腦下腺萃取物治療之病人產生致命性神經疾病而死亡。

      Ex: Creutzfeldt-Jakob disease

      (具傳染性之癡呆症 ; 亞急性海綿型腦病變)
  - 生合成之 GH:
    - 30% patients 產生抗體
  - 有腦內瘤、甲狀腺機能過低症、 DM 症，不能用 GH 。
  - Glucocorticoid 會抑制 GH 分泌。

TABLE 37–2 Clinical uses of hypothalamic hormones and their analogs.

Hypothalamic Hormone	Clinical Uses
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Used rarely as a diagnostic test for GH responsiveness
Thyrotropin-releasing hormone (TRH, protirelin)	Used rarely to diagnose hyper- or hypothyroidism
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	Used rarely to distinguish Cushing's disease from ectopic ACTH secretion
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Used rarely in pulses to treat infertility caused by hypothalamic dysfunction Analogs used in long-acting formulations to inhibit gonadal function in men with prostate cancer and women undergoing assisted reproductive technology (ART) or women who require ovarian suppression for a gynecologic disorder
Dopamine	Dopamine agonists used for treatment of hyperprolactinemia

- Mecasermin:
  - 2005 年美國 FDA 核准 mecasermin 治療嚴重性
    - IGF-I 缺乏病人 (對於 GH 無反應)
  - Mecasermin 是 recombinant human IGF-I(rhIGF1) 和 recombinant human insulin-like growth factor-biding protein-3(rhIGFBP-3) 之 complex.

    →本品 S.C. 每天 2 次，

    0.04~0.08 mg/kg 開始→ 0.12 mg/kg

    →本品副作用是 hypoglycemia.

    服藥前後 20 分鐘要吃東西。

NOTE:

一、 (1) Stimulator (促進)GH 分泌 :

- Insulin
- levodopa

(2) Inhibitor GH 分泌 :

- Somatostatin
- Bromocriptine

* 用 insulin 或 Levodopa 來評估腦下垂體分泌 GH 之能力是否正常 ?

=> 當使用 insulin 或 Levodopa 時 plasma 中 GH 即上升。

NOTE:

二、 Bromocriptine(Parlodel)

- 係 ergot alkaloid 衍生物，為 DA agonist 。
- 對於肢端肥大症者，能抑制 GH 分泌。

(即有 Pituitary tumor 引起之肢端肥大症，口服 15-60 mg/day)

Glucagon 升糖素

(-)↑ ↓(+)

Somatostatin -------(-)--- → GH →Insulin↓

(-)↓

Insulin

(-)↑ ↓(+)

GH

Growth hormone antagonists:

- Somatostatin Analogs
  - Octreotide (Sandostatin)
  - Pegvisomant (Somavert)

→肢端肥大症病人 (160 人) 每天 S.C.12 個月

→其 IGF-I(somatomedin C,Insulin-like growth factorI)

可達到正常值 (約有 97%)

二、 Thyroid-Stimulating Hormone (Thyrotropin, TSH)

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - Structure:
    - 包含 2 個 peptides (α、 β)
      - active site: carbohydrate side chain
    - 製備：
      - 治療用 Thyrotropin 從牛之 anterior pituitaries 中萃取。
  - Absorption,Metabolism, and Excretion:
    - 給藥途徑：im., sc.
    - $T_{1/2}$=1 hr (degradation in kidneys)

二、 Thyroid-Stimulating Hormone (Thyrotropin, TSH)

- Pharmacodynamics:
  - Thyrotropin →sti. Thyroid cell adenylyl cyclase activity
    - →↑cAMP
    - →↑iodine uptake
    - →↑thyroid hormones
    - →↑thyroid size
    - →↑vascularity (血管分布狀態)

- Clinical Pharmacology ：
  - Diagnostic Uses ：
    - primary hypothyroidism
      - 給 Thyrotropin 再給 ^{131}I
      - 腦下垂體釋出大量 Thyrotropin 及促進碘 uptake
    - secondary hypothyroidism 無此現象
  - 此方法比用 TRH 刺激 TSH 分泌方法快，便宜，易解釋

- Therapeutic Uses ：
  - 用於因甲狀腺 carcinoma 之甲狀腺切除，以 TSH 與 ^{131}I 併用，促進甲狀腺對放射碘之 uptake
  - 用於轉移性甲狀腺瘤 (metastatic thyroid carcinoma)
    - 診斷： 5 unit/day for 3 days
    - 治療： 5-10 unit/day for 3-7 days 與 131I 併用

- Toxicity ：
  - nausea
  - vomiting
  - thyroid tenderness(壓痛，觸痛)
  - allergic symptoms
  - symptoms of hyperthyroidism

三、 Adrenocorticotropin (Corticotropin,ACTH)

→stimulate 腎上腺皮質 adrencortical hormones 之合成與分泌。

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - Structure:
    - Human ACTH 是 39 個氨基酸之 single polypeptide chain
      - » 1-24 amino acid – 生理活性必需
      - » 25-39 amino acid – 因種不同而異
    - 治療用：
      - » 由豬之 pituitaries 萃取
      - » 合成之 human ACTH1-24 稱 cosyntropin

三、 Adrenocorticotropin (Corticotropin,ACTH)

- Absorption,Metabolism,and Excretion:
  - 給藥途徑： I.M.
    - Corticotropin 不能口服給藥之因：

    →gastrointestinal proteolysis(蛋白水解作用)
  - $T_{1/2}$<20 min(ACTH1-39 and ACTH1-24)
  - Tissue uptake ： liver and kidneys
  - 長效之 corticotropin 是將由豬萃取之 ACTH 製成
    - gelatin complex → 作用時間達 18 小時
    - zinc hydroxide complex → 作用時間達 several days

Pharmacodynamics:

- ACTH →binds to G protein-coupled receptors
  (in adrenal cortex)
  →↑cAMP
  →可增加： glucocorticoids
  mineralocorticoids
  androgens 之產生
- ACTH → 能增加 cholesterol esterase↑
  使 Cholesterol —cholesterol esterase→ Pregnenolone
  (steroid hormone production 之 rate-limiting step)
- ACTH → 會產生腎上腺肥大 (Adrenal hypertrophy)
  及腎上腺增生 (Adrenal hyperplasia)
- 在治療劑量下： ACTH →adipose tissue lipolysis
  ↑skin pigmentation

- Clinical Pharmacology ：

  A. Diagnostic Uses ：

  1. 診斷 primary or secondary 腎上腺機能不足

     – 給予 cosyntropin stimulation

       Secondary adrenal insufficiency (腦下垂體)

       →血中 aldosterone↑

       Primary adrenal insufficiency (腎上腺)

       →血中 aldosterone 不變

     – 劑量： 0.25 mg I.M. or I.V. 血中 cortisol response 在 30 or 60 分，要增加超過 7μg/l, 且其 peak level 要超過達到 18 μg/l, 否則即為 adrenal gland 機能不足

2. 診斷 woman with hirsutism(多毛症)

→區分 ovarian hyperandrogenism 中 late-onset(non-classic) congenitial adrenal hyperplasia(天生腎上腺肥大) 之三種型式：(常伴隨有 hirsutism 生成)

＊給予 ACTH stimulation

- 缺乏　21-hydroxylase 之病人

  →血中 17-hydroxyprogesterone↑

- 缺乏　11-hydroxylase 之病人

  →血中 11-deoxycortisol↑

- 缺乏　3β-hydroxy-△5 steroid dehydrogenase 之病人

  →血中 17-hydroxypregnenolone↑

B. Therapeutic Uses ：

- Corticotropin 可用來增加 glucocorticoid conc.
- 對於抗炎或免疫抑制治療時

  選用 ACTH 或 glucocorticoid 應加以考慮。
- $ACTH_{4\text{-}9}$ analogue ：

  可用來預防 clisplatin 與 *Vinca* alkaloids 治療 cancer 時所引起之 neuropathy(神經病變) 。

- **Dosage ：**
  - Diagnostic Test ：

    →0.25 mg Cosyntropin(合成) 相當於

    25 units 之 porcine corticotropin (豬的)
  - Therapeutically

    →ACTH 10-20 units ，一天四次

    →ACTH 40-80 units ，每 24-72hrs
- **Toxicity ：**

  →懷孕期間使用 ACTH 應減低劑量。

四、 Follicle-Stimulating Hormone (FSH)

Structure ： two linked peptide chains

- **Principal Function** ：
  - FSH 為 glucoprotein hormone 與 LH 調節性腺機能 (gonadal function)

    →↑cAMP in target cell

    - Women ：可促使卵巢 (ovarry) 未成熟之濾泡細胞 (follicular cells) 發育成成熟之濾泡細胞及卵母細胞 (oocyte) 。
    - Men ：刺激精子形成 (spermatogenesis)

四、 Follicle-Stimulating Hormone(FSH)

- **Principal Function ：**
  - FSH & LH 為 ovarian steroidogenesis 所必需

    *LH-sti. androgen production

    *FSH-sti. andrgen conversion into estrogens

    (granulosa cells 顆粒層細胞)

四、 Follicle-Stimulating Hormone(FSH)

- □ 製劑：
  - 從停經後婦女尿中分離出

    具有 FSH-like properties (其強度僅 4%) 及 LH-like substance
  - menotropins ： FSH-LH combination
  - urofollitropin ：無 LH 作用，只有 FSH 作用
  - 從動物來源之 FSH 對人有免疫拮抗

五 . Luteinizing Hormone(LH)

- **Structure ：**

  →two linked peptide chains

  →是 glycoprotein 與 FSH 相同

- **Principal Function ：**

  – 調節 gonadal steroid hormone 產生

  1. **In testes ：**

     刺激 testicular Leydig cells 生成 testosterone

  2. **In ovary ：**

     刺激卵泡成熟→排卵

     且使黃體 corpus luteum 在月經之黃體期

     產生 progesterone 及 androgens

五 .Luteinizing Hormone(LH)

- 製劑：

  →從人胎盤或孕婦尿中抽得：人類絨毛膜激素

  Human chorionic gonadotropin (hCG ； A.P.L ；

  Follutein)

  可促進卵巢產生 progesterone

  (使 corpus luteal cell 黃體細胞→產生黃體素)

  (使 Leydig's cell 雷迪格氏細胞 , 位於睪丸間質內

  → testosterone)

- **Uses:**
  - 對於 secondary hypogonadism
    (即 hypothalamic hypogonadism)
    hCG 與 Menotropin 每天 1-2 安瓿 (ampule)
    15 天 , 再用 hCG1 萬單位→促使排卵
  - 可用於隱睪症 cryptorchidism
    hCG 500-4000 單位 , 每週 3 次→至 6 週
- **Side Effects:**
  頭痛 , 憂鬱 , 水腫 , 早熟 , 男乳增大 (女乳化) ，血栓性栓塞症是嚴重副作用，但少見。

六、 Gonadotropins (hMG, Menotropins & FSH, Urofollitropine)

- **Structure:**

Human menopausal gonadotropins (hMG)

→FSH and LH mixture(從停經婦女尿中分離出)

- **Principal Function:**

→hMG 具有 FSH 及 LH 作用，可以引發排卵，可以使 90% 女病人

排卵，排卵後有 20~30% 成功受孕。

可治療卵巢機能低下症 (女性)

可促使男性 spermatogenesis(男性)

→hMG 可以直接刺激排卵而不經正常 hypothalamic pituitary-ovarian 的回饋機轉，因此不只一個濾泡成熟和排出，可造成多胎。

- **Pharmacokinetics:**

  每天給 hMG 7~12 天， FSH 增加 2 倍， LH 升高 1.5 倍，

  但 urofollitropin 不升高 LH 。

- **Pharmacodynamics:**

  - 對於 gonadotropin 缺少婦女，給予 hMG 治療可以促進卵泡生長及成熟。
  - 男性 hypothalamic hypogonadism ，給予 hMG 治療，50% 可以變有生育力。

◻Dosage:

→I.M.

- * 每 ampule Menotropin

  含 75 IU(or 150 IU)FSH 及 75 IU(or 150 IU)LH

  1 IU LH=0.5 IU hCG

  * 每 ampule urofollitropin

  含有 75 IU FSH 及 less than 1 IU LH

- 女人 : 對於 hypothalamic hypogonadism

  - 每天 1-2 ampule,for 5-12 天

    使卵泡成熟，即停用

  - 改用 hCG(5000-10000 IU) → 促使排卵

□Dosage:

→I.M.

- 男人：
  - 先使用 5000IU hCG 每週三次

    6 個月，達到壯陽 masculinization
  - 再使用 menotropins 每週一 ampule,

    配合 hCG 2000 IU 每週二次，

    4 個月，在射精之前，產生足夠精子。

- 補中益氣湯
  - 治療少精不育症
  - 能提高精子密度，改善精子質量，有生精助育的作用

- Toxicity & Contraindication:
  - 使用過 hCG 會造成卵巢加大 20%,
  - 有 0.5-4% patients hyperstimulation syndrome,
  - 腹水 (ascites), 胸腹積水 (hydrothorax), 呼吸急促，體重↑
  - 血容積減少 (hypovolemia), 腎衰竭等後遺症，嚴重者有嚴重血栓，腦中風，有時候會 shock 。
- 【NOTE】：
- Clomiphene
  - a nonsteroidal stimulator of pituitary release of human gonadotropin
    - 在給予 hMG 前給予。
    - 對 multiple births 及 ovarian hyperstimulation syndrome 影響較低。

- Clomiphene
  - 是一種 partial estrogen agonist ，可以刺激促性腺激素 gonadotropins 的分泌作用
  - 對於排卵功能障礙的婦女具有刺激排卵的功用
  - 使用時會增加血漿中黃體化激素 (LH) ，和濾泡促進素 (FSH) 的濃度
  - 容易誘發熱潮紅 hot flushes

- 註：
  - 傳統方式先注射排卵針 (濾泡刺激素 FSH) ，再打 hCG, 透過外在作用讓卵子成熟。
  - 但 hCG 對卵巢刺激太強，有腹脹...等副作用。
  - 現在利用下視丘刺激腦下垂體，使體內直接分泌黃體化激素 hCG, 不需過度刺激卵巢。

七、 Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

→人類絨毛膜之親生殖腺素 (hCG) ，是由懷孕婦女之尿中抽取之糖蛋白 (glycoprotein)

→作用與 LH 相同， 輕微 FSH 活性

→sti. ovarian corpus luteum (黃體) 產生 progesterone

→結構似 LH

→用於治療 men, women LH 缺乏症

- **Pharmacokinetics:**

→i.m. $T_{1/2}$=8 hrs.

- **Pharmacodynamics:**
  - hCG 刺激 gonadal steroid hormones 之生成
    - Female:
      - interstitital(組織間隙)cell,corpus luteal cells(黃體細胞) →progesterone
    - Male:
      - Leydig's cells→testosterone
  - hCG 常用來治療女性親生殖線素過低的生殖線官能不足 (hypogonadotropic woman)

- **Clinical Pharmacology:**
  - Function:
    - 阻止黃體在月經末期之退化。
    - 促使黃體分泌大量之 progesterone 與 estrogen ，刺激子宮內膜之繼續成長及儲存更多之養分。
  - 對胎兒睪丸之影響：
    - sti. 胎兒睪丸→ testosterone

      →促成胎兒男性生殖器官之生成

      →促成胎兒之睪丸由腹腔降至陰囊內

- Cryptorchidism (男性睪丸未降症)
  (刺激睪丸分泌睪固酮再促使睪丸下降)
- Pregnancy(妊娠試驗):
  - 以免疫測定法測定尿中之 hCG
    (排卵後 6 星期可測得尿中 hCG 濃度最高
  - 若受孕則維持高濃度，若無受孕則降低)

- **Dosage:**

  Infertility 不孕 ,Cryptorchidism 隱睪症

  →500~4000 IU 3 times/weekly (up to 6 weeks)

- **Toxicity & Contraindication:**

  →headache,depression,edema,precocious puberty 早發性青春期 ,gynecomastia 女樣男乳 ,or antibodies to hCG.

八、 Prolactin

- 係 glycoprotein hormone
  - 促進乳汁分泌 lactation ，但不能使用於臨床治療。
- 男性過多 prolactin 會導致 libido 及 impotence.
- 目前尚無藥品治療 prolactin 缺乏之 patient
  - Stimulator of prolactin secretion ：
    - Antipsychotics, chlorpromazine,
    - Antianxiety, TRH, Estrogen,
    - Analgesics, Opiate,
    - Barbiturates, reserpine,
    - Tripelennamine(抗組織胺)
- Inhibitor: Bromocriptine (parlodel)

九、 Bromocriptine (parlodel)

- 是 ergot 衍生物 DA agonist,
- 經由 dopaminemetic action 作用於腦下垂體，產生降低腦下垂體泌乳素之分泌。

1. 於弓狀核 arcuate nucleus 之漏斗狀粗隆神經 tuberoinfundibular neurous 之 DA turnover↓，而產生 hypothalamic DA 活性↑。
2. 直接作用於腦下垂體 DA receptor ，而抑制自發性泌乳素之 release 。

九、 Bromocriptine (parlodel)

- Bromocriptine

  對於正常人，能刺激 GH 之 release 。

  對於肢端肥大者 (acromegaly) ，能抑制 GH 之分泌。

- **Clinical Pharmacology:**

  1. 治療 Hyperprolactinemia(由於腦下垂體瘤所引起)

  給 Dopamine 無效

  2. 治療停經 Amenorrhea 時，常常

  prolactin↑(Galactorrhea 乳漏)

  - 口服 5 mg/day 數週
  - 副作用 : 嘔吐、 B.P.↓

3. (1) 使用於分娩 (parturition) 或流產 (abortion) 時

抑制 prolactin 分泌

(2) 用來防止乳房充盈 (breast engorgement)

(不用喂乳時 ; 斷乳)

4. Acromegaly

Bromocriptine 單獨或與腦下垂體外科手術或放射療法合併使用於治療肢端肥大症

5. 治療 Parkinson's disease

6. Cocaine withdrawal symptoms

是由於 DA neurons 的過度抑制 receptor ，

本品為減少 cocaine 之渴求 (craving) 。

7. Prolactin↑ 時，會產生停經、不孕

Bromocriptine 抑制 prolactin

∴使用於年輕女孩 (25 歲) 因高泌乳素血症引起

不孕症 (infertility) 之治療

(由於 hyperprolactinemia 會引起不孕症)

- **Dosage:**
  - 使用於停經時， prolactin 高
    or 防止生理性 physiological lactation
    可用 2.5~10 mg/day 分次給予
  - 用於肢端肥大症 20 mg/day
- **Toxicity:**
  - 嘔吐 , 頭輕 ,B.P.↓, 便秘
  - 每天超過 10 mg/day 會有
    cold-induced peripheral digital vasospasms 血管痙攣
  - 孕婦忌用

III、 POSTERIOR PITUITARY HORMONES

- →vasopressin & oxytocin
- →不受 hypothalamic releasing hormone 影響
- →從下視丘合成後
- →運送到腦下垂體後葉儲藏
- →釋放到循環

III、 POSTERIOR PIYUIRARY HORMONES

一、 **oxytocin**

- Chemistry & Pharmacokinetics:
  - A. structure:
  - B. absorption, metabolism, and excretion:
    - 1. $T_{1/2}$=5 mins
    - 2. 可以 I.V. 或 buccal 口腔
    - 3. 不可口服 （被胃分解）
    - 4. 由腦下垂體後葉所分泌，具有促進乳汁泌出 (ejection) 的作用

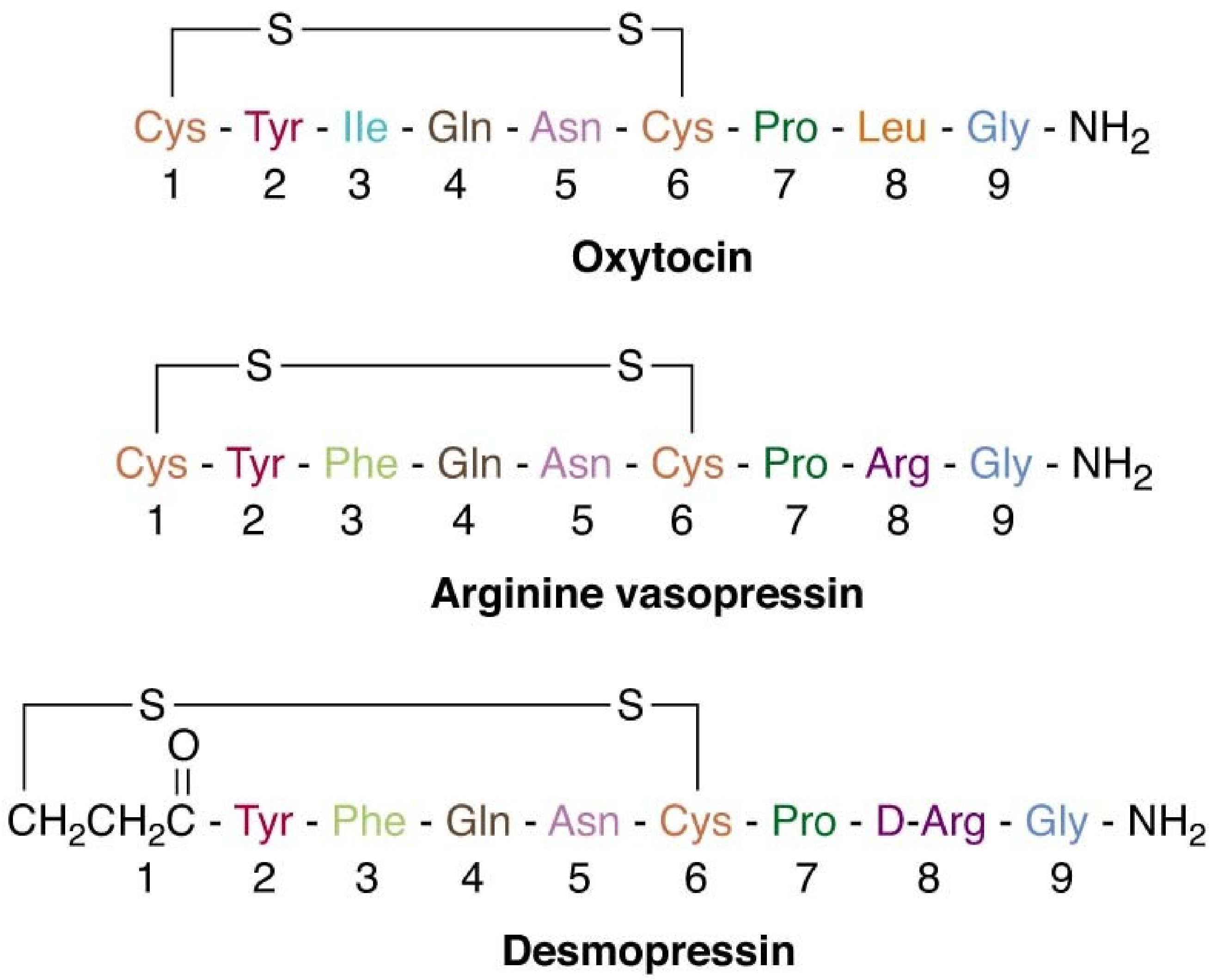


FIGURE 37–5 Posterior pituitary hormones and desmopressin. (Modified and reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology,* 21st ed. McGraw-Hill, 2003.)

□ Pharmacodynamics:

1. 使子宮收縮（改變 ion current）

   當懷孕時其敏感度↑

2. 由 oxytocin 所產生之收縮，可以被

   (1) β-adrenoceptor agonist
   (2) Magnesium sulfate
   (3) 吸入性麻醉劑

   } 等所拮抗

3. 弱抗利尿、加壓活性。

   注射高劑量會造成血壓下降

☐ Clinical Pharmacology:

1. 臨床上用來 induce labor 誘發產程，尤其用於輕微子癲前症 (mild pre-eclampsia) 、子宮無力症及流產。
2. 用於產後出血（亦可用 Ergonovine 作用快，時間長）

- Dose:
  - 為防止子宮收縮之過度
    (1) 初 infusion rate 1 mU/min ，慢慢增加至 5-

    20mU/mi ； 10-40 IU 加入 1L of 5% dextrose

    (2) Infusion rate 0.25 IU/30 min
  - Synthetic oxytocin (pitocin)
- Toxicity:
  - 有報告生母因高血壓而死亡，
  - 子宮破裂 uterine rupture ，胎兒死亡。

- Oxytocin
  - 由腦下垂體後葉所分泌，具有促進乳汁泌出 (ejection) 的作用，
  - 促進子宮收縮
  - 注射高劑量會造成血壓下降
  - 口服無效

二、 Vasopressin (Antidiuretic Hormone, ADH)

1. 於下視丘 supraoptic nuclei 視上核 and paraventricular nuclei 旁室核之神經元的巨細胞神經元系統 (magnocellular neuronal system) 合成。
2. 保留腎臟之水分
3. 當 dehydration 時血漿 osmolarity↑

   ∴ADH 釋放

   當 hydration 時血漿滲透壓↓

   ∴ADH↓

Vasopressin (Antidiuretic Hormone, ADH)

4. Stimulate ADH release:
   - Ach, Nicotine, α-agonist, 麻醉劑　morphine (尿 output↓)

5. Inhibite ADH release:
   - 酒， atropine ，　α-antagonist, β-agonist, corticosteroids, phenytoin.

6. ADH 於集尿管上與特殊接受器結合
   - 促進水再吸收→產生抗利尿作用，又使血管收縮所以叫 vasopressin

Chemistry & Pharmacokinetics

- **A. Structure:**

  S S

- Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH_2
- **B. Absorption, Metabolism, and Excretion ：**
  - I.V. $t_{1/2}$= 10~20 分 很快被肝腎分解

    ∴ I.M. 、 S.C.
  - ADH 及 Corticotropin-releasing hormone 會增加 cAMP 於 target organ 。
  - 口服吸收差

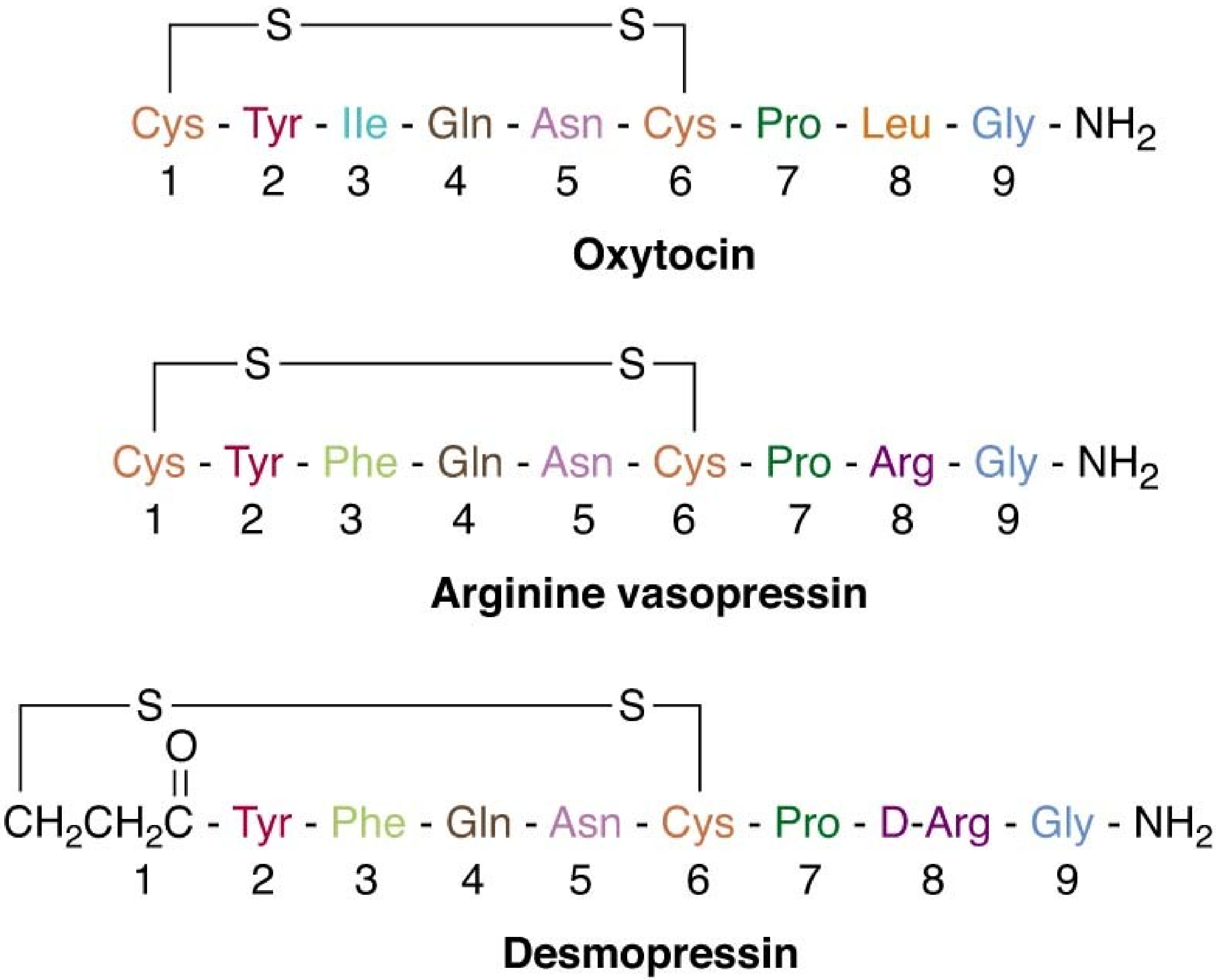


FIGURE 37–5 Posterior pituitary hormones and desmopressin. (Modified and reproduced, with permission, from Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 21st ed. McGraw-Hill, 2003.)

Chemistry & Pharmacokinetics

- Pharmacodynamics:

  1.Vasopressin 有二種 receptor:

  - V_1receptor: 發現於血管平滑肌

    mediate vasoconstriction

  - V_2receptor: 發現於 renal tubule cell

    在集尿管增加水滲透度及水再吸收

    mediate antidiuresis

  2. 腎以外 V_2-like receptor 能促進 coagulation factorVIII 及 Von Wille brand factor 之釋放。

☐ Clinical Pharmacology:

→臨床上可用於

- Pituitary diabetes insipidus （尿崩症）
- 食道靜脈血管曲張出血（ esophageal variceal bleeding ）

→但對於胃腸粘膜出血較差

- 且很不幸會產生冠血管收縮

□ Dosage ：

1. Aqueous vasopressin
   - 合成 I.V., I.M., S.C. 作用時間短

     I.M., S.C. 5-10 IU/3-6 hrs (治療尿崩症)

     I.V., 0.1 ～ 0.5 IU/mins (治胃腸道出血)
2. Vasopressin tannate in oil

   I.M. 作用時間較長

   2.5-5 IU/4-72 hrs
3. Lysine vasopressin

   nasal spray

Desmopressin acetate : DDAVP

- 長效合成　analogue(很貴)
- 具有微小　V_1 活性（血管收縮）
- 抗利尿作用比 vasopressin 強　4000 倍
- 使用於慢性尿崩症　(pituitary diabetes insipidus)

  10-40 μg/day　（0.1-0.4 mL/day）分 2-3 次使用

  通常 10 μg 於睡前噴入鼻腔內；另 10 μg 於白天。

  →I.V.,S.C.2-4 μg(0.5-1mL) 每 8-12 小時
- 用於血友病　hemophilia A, 拔牙、外科流血不止。

  (能促進　coagulation factor 即　antihemophilic globulin）
- Toxicity:

  頭痛、噁心、腹痙攣、過量會引起低鈉症。